

⑫ 公開特許公報 (A) 平4-193866

⑬ Int. Cl.⁵
C 07 D 215/46
// C 07 D 471/04

識別記号 庁内整理番号
105 C 7019-4C
8829-4C

⑭ 公開 平成4年(1992)7月13日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全10頁)

⑮ 発明の名称 1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン類の製造方法

⑯ 特 願 平2-328732
⑰ 出 願 平2(1990)11月28日

⑱ 発明者 ジヤン デニス アン フランス国 92245 マラコフ セデックス リュー ダントン 3 ラボラトワール スリーエム サンテ (番地なし)

⑲ 発明者 ダニエル ジ エム フランス国 92245 マラコフ セデックス リュー ダントン 3 ラボラトワール スリーエム サンテ (番地なし)

⑳ 出願人 ライカーラボラトリース インコーポレー テッド アメリカ合衆国 ミネソタ州 55144 セント ポール

㉑ 代理人 弁理士 中村 稔 外7名

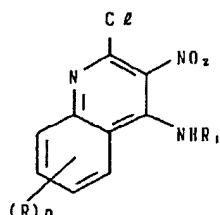
明細書の添付 (内容に変更なし)

明細書

1. 発明の名称 1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン類の製造方法

2. 特許請求の範囲

1. 式



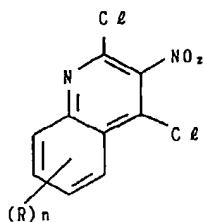
(式中、

R₁ は炭素数1から約10の直鎖もしくは分枝鎖アルキル；オレフィン不飽和結合が1位窒素から少なくとも1つの炭素原子で隔たっている炭素数3-約10の直鎖もしくは分枝鎖アルケニル；オレフィン不飽和結合が1位窒素から少なくとも1つの炭素原子で隔たっており、置換基が低級アルキル、炭素数3-約6のシクロ

アルキル、及び低級アルキルによって置換された炭素数3-約6のシクロアルキルよりなる群から選ばれる置換した炭素数3-約10の直鎖もしくは分枝鎖アルケニル；置換基が低級アルキル、炭素数3-約6のシクロアルキル、及び低級アルキルによって置換された炭素数3-約6のシクロアルキルよりなる群から選ばれる置換した炭素数1-約10の直鎖もしくは分枝鎖アルキル；炭素数1-約6のヒドロキシアルキル；及び炭素数1-約6のジヒドロキシアルキルよりなる群から選ばれ、

各Rは低級アルコキシ、ハロゲン及び低級アルキルよりなる群から独立に選ばれ、

nは0から2までの整数である(ただし、nが2の場合、R基は合わせて炭素数6以下とする)】の化合物を製造する方法であって、式

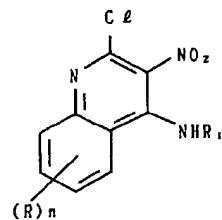


(式中、R及びnは前記と同義である)の化合物と式

R: NH₂

の化合物とを塩基を含有する溶媒中で反応させることよりなる方法。

2. 式



(式中、

R₁は炭素数1から約10の直鎖もしくは分枝鎖アルキル；オレフィン不飽和結合が1位窒素から少なくとも1つの炭素原子で隔たっている炭素数3-約10の直鎖もしくは分枝鎖アルケニル；オレフィン不飽和結合が1位窒素から少なくとも1つの炭素原子で隔たっており、置換基が低級アルキル、炭素数3-約6のシクロアルキル、及び低級アルキルによって置換された炭素数3-約6のシクロアルキルよりなる群から選ばれる置換した炭素数1-約10の直鎖もしくは分枝鎖アルキル；炭素数1-約6のヒドロキシアルキル；及び炭素数1-約6のジヒドロキシアルキルよりなる群から選ばれ、

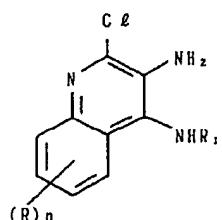
各R₁は低級アルコキシ、ハロゲン及び低級ア

3

ルキルよりなる群から独立に選ばれ、

nは0から2までの整数である(ただし、nが2の場合、R基は合わせて炭素数6以下とする)】の化合物。

3. 式



(式中、

R₁は炭素数1から約10の直鎖もしくは分枝鎖アルキル；オレフィン不飽和結合が1位窒素から少なくとも1つの炭素原子で隔たっている炭素数3-約10の直鎖もしくは分枝鎖アルケニル；オレフィン不飽和結合が1位窒素から少なくとも1つの炭素原子で隔たっており、置換基が低級アルキル、炭素数3-約6のシクロアルキル、及び低級アルキルによって置換された炭素数3-約6のシクロアルキルよりなる群から選ばれる置換した炭素数1-約10の直鎖もしくは分枝鎖アルキル；炭素数1-約6のヒドロキシアルキル；及び炭素数1-約6のジヒドロキシアルキルよりなる群から選ばれ、

4

た炭素数3-約6のシクロアルキルよりなる群から選ばれる置換した炭素数3-約10の直鎖もしくは分枝鎖アルケニル；置換基が低級アルキル、炭素数3-約6のシクロアルキル、及び低級アルキルによって置換された炭素数3-約6のシクロアルキルよりなる群から選ばれる置換した炭素数1-約10の直鎖もしくは分枝鎖アルキル；炭素数1-約6のヒドロキシアルキル；及び炭素数1-約6のジヒドロキシアルキルよりなる群から選ばれ、

各R₁は低級アルコキシ、ハロゲン及び低級アルキルよりなる群から独立に選ばれ、

nは0から2までの整数である(ただし、nが2の場合、R基は合わせて炭素数6以下とする)】の化合物。

5

-464-

6

3.発明の詳細な説明

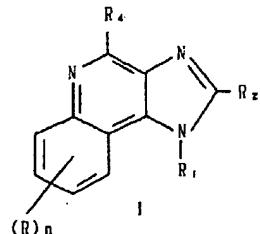
本発明は1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン類の製造方法に関する。さらに特定的には本発明は1-置換、4-置換-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン類の製造方法に関する。

別の面において本発明は1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン類の製造中間体及びかかる中間体の製造方法に関する。

4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン類を経由する4-置換1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン類の合成は米国特許4689338及び4698348(Gerster)に報告されている。そこで用いられた合成スキームはまずアミン機能性を有するキノリンを3及び4位でトリアルキルオルトエステルもしくはその機能的等価物と縮合させて1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン環系を形成させ、ついで5位窒素を酸化し得られるN-オキシドを塩素化剤と反応させることにより4-クロロ置換基を導入することを包含する。ついで4-クロロ置換基をアンモニア等の選ばれた

求核分子で置き換えることによって目的とする1-置換-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン、例えば求核分子としてアンモニアを用いた場合対応する1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンを得る。

本発明は下記式I



(式中、

R₁は炭素数1から約10の直鎖もしくは分枝鎖アルキル；オレフィン不飽和結合が1位窒素から少なくとも1つの炭素原子で隔たっている炭素数3-約10の直鎖もしくは分枝鎖アルケニル；オレフィン不飽和結合が1位窒素から少なくとも1つの炭素原子で隔たっており、置換基が低級アルキル、炭素数3-約6のシクロアルキル、及び

7

低級アルキルによって置換された炭素数3-約6のシクロアルキルよりなる群から選ばれる置換した炭素数3-約10の直鎖もしくは分枝鎖アルケニル；置換基が低級アルキル、炭素数3-約6のシクロアルキル、及び低級アルキルによって置換された炭素数3-約6のシクロアルキルよりなる群から選ばれる置換した炭素数1-約10の直鎖もしくは分枝鎖アルキル；炭素数1-約6のヒドロキシアルキル；及び炭素数1-約6のジヒドロキシアルキルよりなる群から選ばれ、

R₂は水素、炭素数1-約8の直鎖もしくは分枝鎖アルキル、ベンジル、(フェニル)エチル及びフェニルよりなる群から選ばれ、そこにおいてベンジル、(フェニル)エチル及びフェニル置換基はベンゼン環上で低級アルキル、低級アルコキシ及びハロゲンよりなる群から独立に選ばれた1つもしくは2つの基によって置換されていてもよく(ただしベンゼン環が2つの基によって置換されている場合、それらの基は合わせて炭素数6以下とする)、

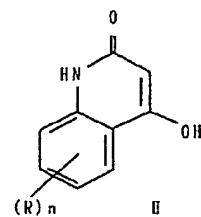
8

R₄はアミノ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、低級アルコキシ、フェニルチオ、低級アルキルチオ及びモルホリノよりなる群から選ばれ、

各Rは低級アルコキシ、ハロゲン及び低級アルキルよりなる群から独立に選ばれ、

nは0から2までの整数である(ただし、nが2の場合、R基は合わせて炭素数6以下とする)の1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン類またはその医薬上許容される酸付加塩を製造する方法であって、

(II) 式II

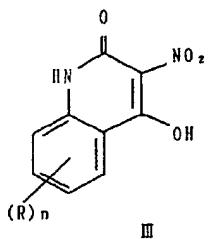


9

—465—

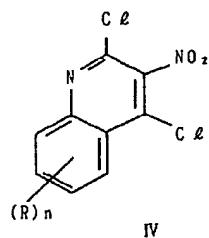
10

(式中、R及びnは前記と同義である)の化合物をニトロ化して式III

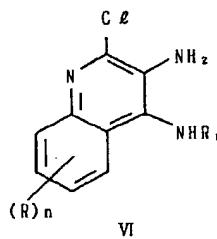


(式中、R及びnは前記と同義である)の化合物を得、

(2) 工程(1)の生産物を適当な塩素化剤で塩素化して式IV



1 1

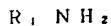


(式中、R、n及びR₁は前記と同義である)の化合物を得、

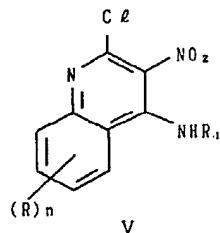
(5) 工程(4)の生産物を式R₂C(O-アルキル)₃の化合物もしくは式R₂CO₂Hの化合物またはそれらの混合物(式中、R₂は前記と同義であり、各アルキルは炭素数1-約8の直鎖もしくは分枝鎖アルキルよりなる群から独立に選ばれる)と反応させて式VII

(式中、R及びnは前記と同義である)の化合物を得、

(3) 工程(2)の生産物を4位で式



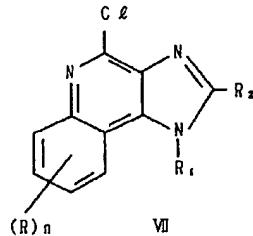
(式中、R₁は前記と同義である)の化合物と反応させて式V



(式中、R、n及びR₁は前記と同義である)の化合物を得、

(4) 工程(3)の生産物を還元して式VI

1 2



(式中、R、n、R₁及びR₂は前記と同義である)の化合物を得、

(6) 工程(5)の生産物を式R₄H(式中、R₄は前記と同義である)の化合物または式R₄M(式中、R₄は前記と同義であり、Mはアルカリ金属である)の化合物と不活性溶媒中で反応させて式Iの化合物を得ることよりなる方法を提供する。

本発明は上述の総括工程からの単独の反応工程及び上述の総括工程の2以上の連続工程の組合せも提供する。

本発明方法によって製造される化合物はR₄置換基の性質によって既知の気管支拡張薬または抗

1 3

—466—

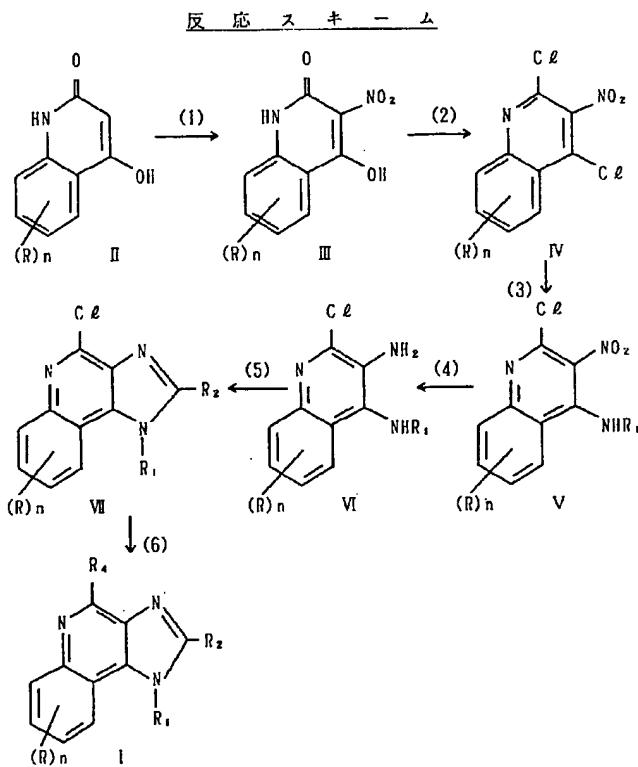
1 4

ウイルス剤である。

本発明はまた上述の 1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン類の製造に有用な新規中間体、特に式V及び式VIの化合物を提供する。

本明細書及び特許請求の範囲において、「アルキル」または「アルコキシ」と関連して用いられる用語「低級」は炭素数 1-約 4 の直鎖もしくは分枝鎖置換基を意味する。

本発明の方法は下記反応スキームに示される。式IIの出発化合物は好適な2位の位置において置換基(functionality)を有する。下記に詳述する如く、式IIの化合物の2位での置換基は合成を通して最終的に1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン中の目的とする4-置換基に変換される。



15

式IIの非置換化合物、4-ヒドロキシ-2

(1H)-キノリノンは既知の商業上入手し得る化合物であり、式IIの他の化合物は当業者に既知の方法によってそれから製造できる。例えば *Chem. Ber.*, 1927, 60, 1108 (Konler) は7-クロロ-4-ヒドロキシ-2(1H)-キノリノンの製造を開示し、また *J. Heterocyclic Chem.*, 1988, 25, 857 (Kappeら) は例えれば5, 8-ジクロロ置換、6, 8-ジクロロ置換及び7-クロロ-8-メトキシ置換を有する4-ヒドロキシ-2(1H)-キノリノン類を開示している。

工程(1)においては式IIの化合物を通常のニトロ化方法を用いて3位でニトロ化する。しかしながら、ニトロ化が必ずしも選択的でないことは当業者に知られている。例えば式IIの化合物中の特定のR置換基及び用いる特定の条件によって、ニトロ化は式IIの化合物のベンゾ環に起こるかも知れない。しかしながら、当業者は式IIIの化合物を与える適当な条件を選択することができる。好まし

16

い条件は溶媒として酢酸及び温和な加熱(例えば約40°Cでの)の使用を包含する。式IIIの非置換化合物、4-ヒドロキシ-3-ニトロ-2(1H)-キノリノンは既知であり、その製造は *Chem. Ber.*, 1918, 51, 1500 (Gabriel) に記述されている。

工程(2)においては、式IIIのニトロ化化合物を適当な塩素化剤、例えば塩化チオニル、ホスゲン、塩化オキサリル、五塩化リン等、または好ましくはオキシ塩化リンで塩素化して式IVの二塩化物生産物を与える。本反応は不活性溶媒中で、または適当な場合には塩素化剤のみを用いて行うことができる。温和な加熱は反応速度の促進に役立つ。好ましい条件はストレートのオキシ塩化リン中約100°Cでの加熱を伴う反応を包含する。式IVの非置換化合物、2, 4-クロロ-3-ニトロキノリノンは既知であり、その製造は上述の Gabriel に記述されている。

式IVの生産物は望まれる場合単離し得るが、式IVの化合物の単離なしに工程(2)及び(3)を行うのが

好ましい。かかる好ましいプロセスは工程(2)の反応を行い、比較的低い温度（例えば約35°Cより下）で未反応の塩素化剤を注意深く加水分解し、有機相を分離し、有機溶媒を用いる抽出によって残存水層から式IVの生産物を分離し、ついで工程(3)に関して下記に記述するようにして、合した有機抽出物を用いることを包含する。

工程(3)においては、式IVの化合物を4位で過剰の式 R_1NH_2 （式中、 R_1 は前記と同義である）の化合物との反応によって置換する。温和な加熱（例えば50°C）が必要な場合がある。この反応は選択的に進行し、4-置換生産物のみを与える。検知し得る量の2-置換化合物を与えない。本反応はトリエチルアミンもしくはビリジン等の塩基を含有する溶媒中で行う。工程(3)を工程(2)と無関係に行う場合には、反応を塩基性溶媒のみを用いて、例えばトリエチルアミン中で行うことができる。温和な加熱（例えば約70°C）が好ましい。

工程(4)においては、式Vの化合物を還元して式VIの化合物を与える。この反応は常法によって、

例えば電気化学的還元によって、酸中の亜鉛、錫もしくは鉄等の金属との反応によって、NaHS等のスルフィドとの反応によって、ジヒドロ（トリチオ）ホウ酸ナトリウムとの反応によって、または当量者に既知の他の常用の单一工程もしくは多工程（例えばヒドロキシルアミン中間体を経由して）方法によって行い得る。好ましい還元条件は常用の均一または好ましくは不均一接触水素化条件を包含する。式Vの化合物を鋼製ボンベ中で酢酸を含有するエタノール、酢酸エチル、メタノール、イソプロピルアルコールもしくはそれらの混合物等の溶媒に、アルミナ上の白金もしくはロジウム、炭上パラジウム等の適當な不均一水素化触媒の存在下、水素圧（例えば1-5気圧）をかけて懸濁または好ましくは溶解する。イソプロピルアルコールは好ましい溶媒である。

工程(5)においては、式VIの化合物を式 $R_2C(O-\text{アルキル})_3$ のオルトエステルもしくはオルトホルメートもしくは式 R_2CO_2H のカルボン酸またはそれらの混合物（式中、各アル

19

キルは炭素数1-約8の直鎖もしくは分枝鎖アルキルよりなる群から独立に選択され、 R_2 は前記と同義である）と反応させる。本反応は溶媒の不存在下にまたは好ましくはキシレン、トルエン等の不活性溶媒中、式 R_2CO_2H のカルボン酸の存在下、副生物として生成するアルコールもしくは水を駆逐しもって反応を完結させるのを助けるに十分な加熱（例えば、溶媒が存在する場合には用いる溶媒により約80°Cから約150°C）下に行う。

工程(6)においては、式VIIの化合物を式 R_4H （式中、 R_4 は前記と同義である）の化合物と反応させる。本反応は加熱下に、必要に応じ加压下に、 R_4H が適當な溶媒（例えばモルホリン、ジエチルアミン及び種々のヒドロキシアルキルアミン）である場合にはニート(neat)の R_4H 中、または水もしくはメタノール等の適當な極性溶媒の存在下で（例えば市販のエチルアミンや他の低級アルキルアミンやジ低級アルキルアミンの水溶液、及びメタノール中アンモニアの15-20重

20

量%溶液が適當である）行うことができる。ある場合、例えば R_4 が低級アルコキシ、フェニルチオもしくは低級アルキルチオである場合には、本反応を過剰の（例えば数當量の）対応するアルカリ金属低級アルコキシド、低級アルキルチオラートまたはフェニルチオラートの存在下に行うのが好ましい。

本発明の方法は、最終生産物として式Iの化合物を提供する。かかる化合物は置換基 R_4 の性質によって気管支拡張剤または抗ウイルス剤として米国特許4698438及び米国特許4689338に開示されている。

以下の実施例は本発明を例示するためのものであり、それを限定することを意図するものではない。

実施例 1

4-ヒドロキシ-3-ニトロ-2(1H)-キノリノン
酢酸(7.57L)中4-ヒドロキシ-2(1H)-キノリノン(1.0kg)の懸濁液に約20°Cで発

煙硝酸 (262 ml) を加えた。混合物を40℃で2.5時間加熱した。得られた溶液を約20℃に冷却し、8ℓの水中に注いだ。混合物を20分攪拌し、濾過し、濾液が中性になるまで水洗し、乾燥した。生産物4-ヒドロキシ-3-ニトロ-2(1H)-キノリノンを9.8%の収率で単離したが、薄層クロマトグラフィー（シリカゲル、クロロホルム：メタノール=20:80(v/v)）による分析で唯一つのスポットを示した。

実施例 22, 4-ジクロロ-3-ニトロキノリン

オキシ塩化リソ（50 ml）を1時間かけて4-ヒドロキシ-3-ニトロ-2(1H)-キノリノン（10 g）とピリジン（10 ml）の混合物に加え、温度を50℃より下に保った。懸濁液を5時間還流下に加熱し、それによってオキシ塩化リソ40 mlを留去した。混合物を30℃より下に維持しつつ、これに冷水を徐々に加えた。得られた水溶液をクロロホルムで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。固体生産物2, 4

-ジクロロ-3-ニトロキノリンを石油エーテルから再結晶した。

実施例 32-クロロ-N-(2-メチルプロピル)-3-ニトロ-4-キノリンアミン

2, 4-ジクロロ-3-ニトロキノリン（1 g）とトリエチルアミン（1.5 ml）の懸濁液に40℃で40分に亘って2-メチルプロピルアミン（0.5 ml）を加えた。ついで溶液を70℃で1時間加熱した。蒸留によってトリエチルアミンと2-メチルプロピルアミンを除去し、残渣を1N HClと水中で1時間スラリー化した。固体生産物2-クロロ-N-(2-メチルプロピル)-3-ニトロ-4-キノリンアミンを濾取し、水洗し、石油エーテルから再結晶した。

m.p. 80-82℃

実施例 42-クロロ-N-(2-メチルプロピル)-3, 4-キノリンジアミン2-クロロ-N-(2-メチルプロピル)-3

23

-ニトロ-4-キノリンアミン（120 g）、酢酸（300 ml）、イソプロピルアルコール（300 ml）及び炭上5%パラジウム（7.2 g）の溶液を2バールの水素圧下室温で30時間静置した。ついで溶液を濾過し、溶媒を減圧下濾液から除去した。残渣を塩酸水（1 l、4N）に溶解した。この溶液を水酸化ナトリウム溶液に加えて生産物を沈殿させた。沈殿を濾過し、水洗して生産物を2-クロロ-N-(2-メチルプロピル)-3, 4-キノリンジアミンを7.3%の収率を得た。m.p. 145-149℃

分析値 C₁₃H₁₆C₂N₂ :

計算値 (%) C 62.5 ; H 6.5 ; N 16.8

実測値 (%) C 62.5 ; H 6.4 ; N 16.8

実施例 54-クロロ-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン

オルトギ酸トリエチル（2.8 g）中2-クロロ-N-(2-メチルプロピル)-3, 4-キノリンジアミン（3 g）の溶液を80℃で15時間

24

加熱した。得られた溶液を周囲温度に冷却し、20 mlのクロロホルムを加えた。溶液を水洗した。溶液の濃縮によって生産物4-クロロ-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリンを得た。

実施例 61-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-アミン

アンモニア20重量%を含有するメタノール溶液7 g中4-クロロ-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン（0.86 g）の溶液を150℃で20時間鋼製ボンベに入れた。20℃に冷却後、生成固体を濾取し、メタノールで洗浄した。粗生産物1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-アミンをN,N-ジメチルホルムアミドから再結晶した。

実施例 72, 4-ジクロロ-3-ニトロキノリン4-ヒドロキシ-3-ニトロ-2(1H)-キ

25

26

ノリノン (206.16 g)、トリエチルアミン (152 g、1.5当量) 及びトルエン (620 ml) の混合物に温度を50℃より下に維持するようにしてオキシ塩化リン (614 g、4当量) を加えた。ついで懸濁液を110℃で11時間加熱した。懸濁液を室温に冷却し、温度を50℃より下に維持する速度で水1.7 l中に注いだ。有機相を除去し、水相をトルエン (2×250 ml) で抽出した。有機相を合し、水洗した (3×250 ml)。減圧下溶媒を除去して、薄層クロマトグラフィー (シリカゲル、メタノール：クロロホルム = 1 : 1 (v/v)) で分析した場合1つのスポットを示す生産物2, 4-ジクロロ-3-ニトロキノリンを70%のアッセイ補正収率 (assay-corrected yield) で得た。

実施例 8

2-クロロ-N-(2-メチルプロピル)-3-ニトロ-4-キノリンアミン
2, 4-ジクロロ-3-ニトロキノリン (100 g) とN, N-ジメチルホルムアミド

(180 ml) の混合物を攪拌し、トリエチルアミン (42 g、4当量) を滴下し、ついで2-メチルプロピルアミン (21.5 g、0.7当量) を滴下した。混合物をガスクロマトグラフィーによって決定される反応の終結に至るまで室温で攪拌した。攪拌下に塩酸水 (250 ml、4N) を加えた。混合物を攪拌し、約0℃に冷却して生産物を沈殿させた。沈殿を濾過し、水洗し、減圧乾燥して約90%の収率で2-クロロ-N-(2-メチルプロピル)-3-ニトロ-4-キノリンアミンを得た。

実施例 9

4-クロロ-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
2-クロロ-N-(2-メチルプロピル)-3, 4-キノリンジアミン (35 g) とオルトギ酸トリエチル (52.3 g、2.5当量) の懸濁液を145℃で10時間加熱し、その間エタノールを留出除去した。混合物を室温に冷却し、固体を濾過取得した。固体を塩酸 (100 ml、4N) に溶

27

解し、これを水酸化ナトリウムの溶液に加えた。沈殿を濾過し、水洗して生産物4-クロロ-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリンを92%の収率で得た。

実施例 10

1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-アミン
4-クロロ-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン (66 g)、メタノール (266 ml) 及びアンモニア (46.2 g) の混合物を鋼製ボンベに入れ、150℃に8時間加熱した。混合物を濾過し、固定を水洗し、乾燥して生産物1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-4-アミンを70%の収率で得た。

実施例 11

2-クロロ-N-(2-メチルプロピル)-3-ニトロ-4-キノリンアミンの製造別法
4-ヒドロキシ-3-ニトロ-2(1H)-キノノン (1.031 kg)、トリエチルアミン

28

(1.045 l) 及びトルエン (3.6 l) の懸濁液に4時間かけてオキシ塩化リン (3.067 kg、4当量) を加え、その間懸濁液の温度を50℃より下に維持した。ついで得られた溶液を還流下 (95-100℃) で11時間加熱した。還流後、混合物を25℃に冷却し、水 (6.5 l) 中に温度を35℃より下に維持するように1.5時間かけて注いだ。有機相を分離し、水相をトルエン (2×1 l) で抽出した。合した有機相を水洗し (3×1 l)、濾過した。濾液にトリエチルアミン (42.8 g) を加え、ついで2-メチルプロピルアミン (262.8 g) を加えた。この2-メチルプロピルアミン含有溶液を50℃で3時間加熱し、ついで2-メチルプロピルアミン (42 g) を追加し、反応物を3時間攪拌した。塩酸 (37%水溶液、1.41 l) を加えた。懸濁液を室温に冷却し、沈殿した生産物を濾取し、冷アセトン (3 l) 中でスラリー化し、水酸化ナトリウム (20重量%水溶液4.5 l) で中和した。沈殿した生産物を濾過し、水洗し、乾燥して黄色固体生産物2-ク

ロロ-N- (2-メチルプロビル) - 3-ニトロ-4-キノリンアミン (ガスクロマトグラフィーで純度 9.8%) を総括収率 5.6% で得た。

実施例 1.2

1- [(2-クロロ-3-ニトロ-4-キノリニル) アミノ] - 2-メチル-2-プロパンオール

2, 4-ジクロロ-3-ニトロキノリン (実施例 7 から 11.5 g)、N, N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 及びトリエチルアミン (1 当量) の溶液を調製した。この溶液に、室温攪拌下に 1-アミノ-2-メチル-2-プロパンオール (3.6 g) を滴下したところ反応温度が 35°C に上昇した。添加終了後、反応物を 55°C で 1 時間加熱し、ついで室温に冷却した。水 (50 mL) を加え、得られた懸濁液を滤過した。固体生産物を水洗し、乾燥して 1- [(2-クロロ-3-ニトロ-4-キノリニル) アミノ] - 2-メチル-2-プロパンオール 1.2 g を得た。m.p. 164-167°C

実施例 1.3

1- [(3-アミノ-2-クロロ-4-キノリ

ニル) アミノ] - 2-メチル-2-プロパンオール

1- [(2-クロロ-3-ニトロ-4-キノリニル) アミノ] - 2-メチル-2-プロパンオール (実施例 1.2 から 1.0 g)、イソプロピルアルコール (100 mL) 及び 5% Pt/C (0.4 g) の溶液を鋼性ポンベに入れ、水素圧 (2 気圧) 下で 8 時間静置した。触媒を滤過し、エタノールで洗浄した。合した滤液から減圧下に溶媒を除去し、残渣を塩酸水 (4 N, 100 mL) に溶解した。溶液を滤過し、滤液を水酸化ナトリウム水で塩基性にし、クロロホルム (3 × 30 mL) で抽出した。合した抽出液から減圧下に溶媒を蒸発させて

1- [(3-アミノ-2-クロロ-4-キノリニル) アミノ] - 2-メチル-2-プロパンオール 7 g を得た。m.p. 121-123°C

分析値 C₁₂H₁₆C₂N₂O:

計算値 (%) C 58.8; H 6.1; N 15.8

実測値 (%) C 58.8; H 6.0; N 15.7

実施例 1.4

4-クロロ- α , α -ジメチル-1H-イミダ

3.1

ゾ [4, 5-c] キノリン-1-エタノール

キシレン (50 mL) 及びオルトギ酸トリエチル (5 mL) 中 1- [(3-アミノ-2-クロロ-4-キノリニル) アミノ] - 2-メチル-2-プロパンオール (実施例 1.3 から 5 g) の懸濁液を薄層クロマトグラフィーによって測定される出発物質が残存しなくなるまで 80°C で加熱した。得られた溶液を冷却し、沈殿した生産物を滤過により単離し、キシレン (3 × 10 mL) で洗浄した。

実施例 1.5

1-アミノ-2-メチル-2-プロパンオール

10 ガロン (米ガロンの場合約 3.8 L、英ガロンの場合約 4.5 L) のガラス内張反応器中のメタノール (32.5 L, 25.7 kg) を 7°C に冷却した。温度を 25°C より下に維持しつつ無水液体アンモニア (6.0 kg, 12.6 当量) を加えた。溶液を 7°C に冷却し、イソブチレンオキシド (2.02 kg, 28.0 mol, 1 当量) を一度に加えた (発熱は検知されなかった)。溶液を 2-3 時間かけて徐々に加熱して 60°C とし、アスピレーターでアンモ

3.2

ニアを排出した。ついで過剰のメタノールを 65-70°C で留去し、生産物を大気圧下に分別蒸留した。第 3 の画分 (頭部温度 118-160°C、ボット温度 140-200°C) はガスクロマトグラフィーで純度 9.8.3% の 1-アミノ-2-メチル-2-プロパンオール 1.69 kg (67.9%) を与えた。

手 続 换 正 書

3. 4. - 1

平成 年 月 日

通

特許庁長官 植 松 敏 殿

1. 事件の表示 平成 2 年特許願第 328732 号

2. 発明の名称 1H-イミダゾ [4,5-c] キノリン
類の製造方法

3. 换正をする者

事件との関係 出願人

名 称 ライカーラボラトリース
インコーポレーテッド

4. 代理人

住 所 東京都千代田区丸の内 3 丁目 3 番 1 号
電話 (代) 3211-8741 番

氏 名 (5995) 弁理士 中 村 稔



5. 换正命令の日付 平成 3 年 3 月 12 日

6. 换正の対象 願書の特許出願人の権利
代理権を証明する書面 3. 4. 2
明細書



7. 换正の内容 別紙のとおり

願書に最初に添付した明細書の净書
(内容に変更なし)

方 式 (矢印)
審査 (代)